

## Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): loperamide, loperamide / simeticone

**Nationally authorised Medicinal product(s):** See PRAC PSUR assessment report appendix

### **Basis for position**

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 20 September 2018.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 17 January 2019.

### **Position**

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus, on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of sections 4.4 and 4.9 of the SmPC to add QRS complex prolongation.

The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing loperamide, loperamide / simeticone not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded, to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(es).

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Loperamid und Loperamid/Simeticon wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage einer Überprüfung der Literatur und spontaner Meldungen gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Kausalzusammenhang zwischen der Verlängerung des QRS-Komplexes und Loperamid und Loperamid/Simeticon besteht, und empfiehlt daher, dass dies in die Abschnitte 4.4 und 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels unter kardialen Ereignissen aufgenommen wird.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

### **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Loperamid und Loperamid/Simeticon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Loperamid und Loperamid/Simeticon enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Loperamid und Loperamid/Simeticon enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die CMDh-Stellungnahme berücksichtigen.

## **Anhang II**

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen  
Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen**  
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

In Verbindung mit Überdosierung wurde über kardiale Ereignisse, einschließlich QT-Verlängerung **und Verlängerung des QRS-Komplexes** und Torsade de pointes, berichtet. Einige Fälle verliefen tödlich (siehe Abschnitt 4.9). Patienten dürfen die empfohlene Dosis und/oder die empfohlene Behandlungsdauer nicht überschreiten.

- Abschnitt 4.9

Ein Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Bei Personen mit Überdosierungen von Loperamid-HCl wurden kardiale Ereignisse, wie QT-Intervallverlängerung **und Verlängerung des QRS-Komplexes**, Torsades de pointes, sonstige schwere ventrikuläre Arrhythmien, Herzstillstand und Synkopen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Auch über Todesfälle wurde berichtet.

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	16. März 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	15. Mai 2019